



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی

قزوین

دانشکده پزشکی

رساله دکتری تخصصی بیهوشی

مقایسه اثر اسپری لیدوکائین مورفین و لیدوکائین کتامین

بر کنترل درد بعد از عمل تانسلیکتومی اطفال

استاد راهنما:

آقای دکتر سید عباس حسینی جهرمی

استاد مشاور:

سیده معصومه حسینی ولمی

نگارش:

اردلان صمد زادگان

کد پایان نامه ۳۹۴

مهر ۱۳۹۴

فهرست

چکیده

مقدمه

بیان مساله

## چکیده

**زمینه:** مطالعات اخیر نشان داده اند که بدنبال تونسیلکتومی اطفال درد شدیدی را تجربه میکنند که در صورت عدم کنترل بصورت بهینه، علاوه بر عوارض معمول می تواند باعث تاخیر در شروع رژیم خوراکی شده و سبب تاخیر در بازگشت به زندگی نرمال شود. با وجود بکارگیری روشهای متفاوت جراحی، مشکل کنترل درد بعد از تونسیلکتومی هنوز به صورت یک معماری حل نشده باقی است.

از مخدرها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و استامینوفن در کنترل درد استفاده شده که هر کدام محاسن و معایب خود را بدنبال داشته اند. مخدرها می توانند باعث سداسیون، تهوع و تضعیف تنفس شوند. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی انتخاب خوبی هستند و حتی می توان بصورت پروفیلاکتیک نیز از آنها استفاده کرد ولی می توانند باعث افزایش تهوع و خونریزی شوند. بی دردی ایجاد شده توسط استامینوفن (با دوز معمول) جهت درد حاد بعد از تونسیلکتومی کافی نیست.

استفاده از تکنیک موضعی جهت کنترل درد دهان و حلق می تواند محاسنی چون کنترل درد با کمترین عوارض سیستمیک و پذیرش خوب از طرف بیمار را بدنبال داشت باشد.

**هدف:** هدف از این مطالعه مقایسه تاثیر اسپری موضعی کتامین - لیدوکائین، مورفین - لیدوکائین بر کنترل درد بعد از عمل تونسیلکتومی در اطفال .

**مواد و روش ها:** در این کار آزمائی بالینی، ۱۲۰ کودک ۷-۳ ساله کاندید تونسیلکتومی الکتیو انتخاب شدند. جمعیت مورد مطالعه بصورت تصادفی به ۳ گروه L-K (لیدوکائین\_کتامین)، L-M (لیدوکائین\_مورفین) و C (گروه کنترل) تقسیم شد.

همه بیماران تحت پره مدیکاسیون، اینداکشن و نگهداری بیهوشی با دارو و روش مشابه قرار گرفتند. در پایان جراحی و پس از خونگیری کامل، در گروه L-K از اسپری کتامین 0.5 mg/kg به اضافه لیدوکائین 2mg/kg، در گروه L-M از اسپری مورفین 0.05 mg/kg به اضافه لیدوکائین 2 mg/kg، در گروه C از اسپری سالین (۸پاف) بصورت موضعی رویی محل عمل استفاده شد. بعد از اکستوباسیون بیمار و از بدو ورود به ریکاوری طی مدت یکساعت (با فواصل ۲۰ دقیقه ای) درد بیمار به وسیله FLACC Pain Scaling System توسط افرادی که اطلاع از روش تحقیق نداشته اند مورد بررسی و ثبت قرار گرفت. طی بررسی بیماران در مدت اقامت در ریکاوری، در صورت بروز درد با FLACC Scale بیشتر یا مساوی ۴، از پتدین وریدی 0.5 mg/kg جهت تسکین درد استفاده شد.

**نتایج:** بر اساس این مطالعه اثر ضد دردی L-M نسبت به L-K در مقاطع زمانی زودتر مشاهده میشود اما در مقطع دیررس (دقیقه ۶۰) اثر ضد دردی L-K قوی تر از L-M است.

**نتیجه نهایی:** ترکیب L-K در کنترل درد بعد از عمل تونسیلکتومی اطفال موثرتر از ترکیب L-M است. بدین ترتیب که لیدوکائین موجود در آن باعث کاهش درد زودرس دقایق اولیه و کتامین باعث کنترل درد حوالی ۱ ساعت بعد از عمل البته بطور موثرتری نسبت به مورفین میگردد.

# فصل اول:

## مقدمه و بیان مساله

تونسیلکتومی (جراحی خارج کردن لوزه ها) یکی از شایع ترین جراحی های انجام شده در کودکان می باشد. از آنجا که همه اعمال جراحی با عوارض و عواقبی همراه هستند، بعد از انجام تونسیلکتومی نیز عوارضی ایجاد می شود که روش صحیح و مناسب برخورد با آنها یکی از مهمترین و بزرگترین چالشها برای گروه بیهوشی و جراحی است. درد حاد بعد از عمل (Acute Postoperative Pain) یکی از شایع ترین عوارض بعد از تونسیلکتومی است. علاوه بر پاسخ های پاتوفیزیولوژیک متعدد که در زیر به آن اشاره خواهد شد، این درد باعث به تاخیر افتادن شروع رژیم خوراکی در این کودکان شده و باز مشکلی بر مشکلات گروه های درمانگر می افزاید.

دوره حول و حوش عمل (Perioperative period) با تنوع از پاسخهای پاتوفیزیولوژیک همراه است و اگرچه این پاسخها ممکن است اهداف سودمندی داشته باشند ولی درد کنترل نشده می تواند برخی از این پاسخهای پاتوفیزیولوژیک را تشدید کرده و موربیدیتی (ایجاد عوارض) و مورتالیتی (مرگ و میر) بعد از عمل را افزایش دهد. در نتیجه تعدیل و کنترل درد بعد از عمل بخصوص با استفاده از برخی رژیمهای خاص می تواند مورتالیتی و موربیدیتی حول و حوش عمل را کاهش دهد.

انتقال تحریکات دردناک از محیط به CNS (سیستم اعصاب مرکزی) باعث ایجاد پاسخ استرس نورواندوکرین بصورت افزایش تون سمپاتیک و افزایش ترشح هورمونهای کاتابولیک و کاتکول آمینها و کاهش هورمونهای آنابولیک شده و نتیجه آن افزایش متابولیسم و مصرف اکسیژن و سوسترهای (مواد اولیه) متابولیسم از محل ذخیره آنها می باشد که حاصل آن در نهایت ایجاد یک وضعیت هیپرمتابولیک و کاتابولیک است. بالانس منفی نیتروژن و کاتابولیسم پروتئین ها مانع بهبود بیمار می شود. پس این پاسخ استرسی تاثیرات فیزیولوژیک زیان آوری بدنبال خواهد داشت و تعدیل آن ریکاوری درد بعد از عمل را تسهیل و تسریع خواهد کرد. لذا کنترل

درد بعد از عمل (شامل پیشگیری از وقوع آن یا Preemptive Analgesia) میتواند نقش مهمی در آسان شدن دوره نقاهت کوتاه مدت و بلند مدت بیمار بعد از جراحی داشته باشد. (۱)

بیماران معمولاً در دوره بعد از عمل با مشکلاتی چون تهوع، استفراغ، ناراحتی شکم و یبوست مواجه می شود. علل مشکلات گوارشی بعد از عمل معمولاً مولتی فاکتوریال بوده، می تواند بدلیل بلع خون، ریکاوری از بیهوشی عمومی و یا تجویز داروهای مسکن بعد از عمل باشد. (۸) درد علاوه بر آنکه واضحاً باعث ناراحتی بیمار می شود، می تواند با بلع تداخل کرده، ریسک عفونت ثانویه را افزایش دهد و یا باعث خونریزی یا هیدراتاسیون شود (۷) و نتیجه نهایی طولانی شدن مدت بستری یا گاهاً بستری مجدد خواهد بود.

از داروها و روشهای متنوعی در کنترل درد حاد بعد از عمل استفاده می شود که از آن جمله می تواند به Opioids (مخدرها)، NSAIDs (داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی)، PCA، Patient Control Analgesia) و روشهای رژیونال اشاره کرد.

نگرانی بالقوه در استفاده از مخدرها بصورت وریدی یا عضلانی، دپرسیون تنفسی ایجاد شده توسط آنهاست که در کودکان پررنگتر است. کتامین به صورت وریدی یا عضلانی می تواند اثر ضد درد داشته باشد و باعث کاهش مصرف مخدرها شود. NSAID ها مصرف مخدرها را کاهش می دهند ولی معمولاً به تنهایی قادر به کنترل درد پس از عمل نیستند و از طرفی عوارض گوارشی و اختلال هموستاز ناشی از آنها مصرفشان را محدود می کند.

از آنجا که تونسیلکتومی اکثراً در گروه سنی اطفال انجام میگیرد و کودکان هم از نظر درد ایجاد شده بعد از عمل و هم از نظر عوارض ناشی از روشهای معمول استفاده شده برای کنترل این درد، حساس تر از بالغین هستند، کنترل درد حاد بعد از تونسیلکتومی در اطفال نیازمند بکارگیری روش هایی با کمترین عوارض جانبی و

بیشتری کارایی می باشد. مصرف داروهای موضعی می تواند اثرات قابل مقایسه ای با مصرف سیستمیک همان

داروها داشته باشد. علاوه بر اینکه عوارض اثرات سیستمیک ناشی از آنها را بدنبال نخواهد داشت. (۲۱)

در این مطالعه قصد آن داریم تا تاثیر سه داروی کتامین، مورفین و لیدوکائین (به صورت اسپری موضعی) را در

تسکین درد حاد بعد از عمل تونسیلکتومی در گروه سنی اطفال در ریکاوری مورد بررسی قرار دهیم.



## **فصل دوم:**

### **بررسی متون و مروری بر مقالات**

## بررسی متون

### تعریف درد

درد یک احساس از یک تجربه حس ناخوشایند که همراه آسیب بافتی بالقوه یا حقیقی است.

درد یک احساس شخصی است و برای درک آن بطور صحیح، سلامت تمام دستگاه عصبی لازم و ضروری است.

تعبیر روانی درد بستگی به تجربیات شخص دارد و شدت آن با شخصیت افراد بستگی دارد. اطلاعات اشخاص تعبیر درد را تغییر می دهد. هیجانات و فشارهای عصبی بر شدت درد می افزاید در صورتیکه ضعف و خستگی از شدت آن می کاهد. درد غالباً در شبها تشدید می شود زیرا شخص فرصت بیشتری می یابد که راجع به درد فکر کند. درد می تواند به صورت حاد یا مزمن باشد. درد حاد در اثر آسیب بافتی است که بیمار وادار به گریز از عامل آسیب رساننده یا جستجو برای درمان می کند. امروزه از درد حاد با عنوان درد التهابی نام برده می شود. اگر درد علیرغم درمان باقی بماند به صورت مزمن در می آید که از آن به عنوان نوروپاتی نام برده می شود. (۱)

### مکانیسم ایجاد درد

جراحی باعث آسیب بافتی و متعاقب آن آزاد شدن هیستامین و واسطه های التهابی مانند پپتیدها (مثل برادی کینین)، چربی ها (مثل پروستا گلاندین ها)، نوروترانسمیترها (مثل سروتین) و نوروتروفین ها (مثل فاکتور رشد عصب) می شود. آزاد شدن این واسطه های التهابی باعث فعال شدن گیرنده های محیطی درد شده که آن ها هم اطلاعات مربوط به درد را ساخته و پرداخته کرده و به سیستم اعصاب مرکزی منتقل می کنند و از طرف دیگر باعث التهاب نورونیک می شوند که طی آن نوروترانسمیترها (یعنی ماده P و پپتید وابسته به ژن کلیستونین) در محیط آزاد شده، باعث اتساع عروق و خروج پلاسما می شود.

اطلاعات از گیرنده های محیطی توسط فیبرهای  $A\delta$  و C به شاخ پشتی نخاع منتقل شده و در آنجا این اطلاعات محیطی با داده های تعدیل کننده نزولی در نخاع (یعین سروتونین، نورآدرنالین و انکفالین) در هم می آمیزند.

برخی از ایمپالس ها به شاخه های قدامی و قدامی طرفی نخاع می روند تا پاسخ های رفلکسی سگمنتال (نخاعی) را آغاز نمایند، که می تواند همراه با افزایش تون عضلات اسکلتی، مهار فعالیت عصب فرینیک و حتی کاهش حرکات در دستگاه گوارش باشد. بقیه ایمپالس ها از طریق مسیرهای اسپینوتالامیک و اسپینورتیکولار بالا می روند تا پاسخ های کوتیکال و سوپراسگمنتال را ایجاد کنند تا نهایتاً ادراک درد به وجود آید.

آزاد شدن پیوسته واسطه های التهابی در محیط، گیرنده های فعال را حساس و گیرنده های غیرفعال را فعال می کند. حساس شدن بدن معنی است که آستانه تحریک آن ها پائین آمده و سرعت و تعداد ایمپالس های ارسالی نیز افزایش می یابد. اگر تحریکات دردناک شدید باشند می توانند باعث حساسیت مرکزی (تغییرات پایدار بعد از آسیب در سیستم اعصاب مرکزی که منجر به افزایش حساسیت به درد می شود) و افزایش تحریک پذیری (پاسخ دهی طولانی و تشدید شده نوروپاتی ها به ورودی آوران نرمال بعد از آسیب بافتی) شوند.

تحریک دردناک شدید می تواند تغییراتی عملکردی در شاخ پشتی نخاع ایجاد کند و نتیجه نهایی آن باعث خواهد شد تا درد بعد از عمل دردناکتر از آنچه هست حس شود. به نظر می رسد گیرنده های خاصی مثل NMDA (متیل D-آسپاراتات) در ایجاد درد مزمن پس از یک آسیب حاد خیلی مهم باشند. گرچه ماده P و Protein Kinase C $\delta$  نیز ممکن است در حساس شدن نخاع و درد مزمن نقش مهمی داشته باشند.

شدت درد حاد بعد از عمل، پیش بینی کننده مهمی از درد مزمن بعد از عمل است. لذا کنترل درد حاد بعد از عمل (شامل پیشگیری از وقوع آن یا Analgesia Preemptive) می تواند نقش مهمی در آسان شدن دوره

نقاوت کوتاه مدت و بلند مدت بیمار بعد از جراحی داشته باشد. (۱)

## اثرات جانبی درد حاد بعد از عمل:

درد حاد بعد از عمل اگر کنترل نشود می تواند طیفی از تاثیرات حاد و مزمن را ایجاد کند. اگر ما از طریق کاهش ایمپالس های ورودی به CNS و کنترل درد حول و حوش عمل، پاتوفیزیولوژی را که حین جراحی رخ می دهد تعدیل کنیم، می توانیم عوارض را کم کرده و دوره ریکاوری بعد از عمل و پس از ترخیص از بیمارستان را تسهیل نماییم.(۱)

دوره حول و حوش عمل همراه است با تنوعی از پاسخ های پاتوفیزیولوژیک که ممکن است توسط گیرنده های محیطی درد آغاز شده یا ابقا شود. گرچه این پاسخ ها ممکن است اهداف سودمندی داشته باشد ممکن است مضر هم باشد. درد کنترل نشده می تواند برخی از این پاتوفیزیولوژی ها را تشدید و موبیدیتی و مورتالتی را افزایش دهد. تعدیل درد حاد بعد از عمل به خصوص با استفاده از برخی از رژیم های خاص می تواند موبیدیتی و مورتالتی حول و حوش عمل را کم کند.

انتقال تحریکات دردناک از محیط به سیستم اعصاب مرکزی باعث یک پاسخ استرسی نرواندوکرین می شود که ترکیبی از مواد التهابی موضعی (سیتوکین ها، پروستاگلاندین ها و لکوترین ها) و واسطه های سیستمیک می باشد. پاسخ های نرواندوکرین غالب به درد شامل واکنش های محور سمپاتو آدرنال و محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – کورتکس آدرنال است. پاسخ های رفلکسی سوپراسگمتال به درد منجر به افزایش تون سمپاتیک، افزایش ترشح هورمون ها کاتابولیک (کورتیزول، ACTH، ADH، گلوکاگون، آلدسترون، رنین، IIAG) و کاتکول آمین ها و کاهش هورمون های آنابولیک می شود که نتیجه آن ها احتباس سدیم و آب و افزایش گلوکز، اسیدهای چرب آزاد، کتون بادی ها و لاکتات خون است. به علت افزایش متابولیسم و مصرف اکسیژن و برداشت سوبستراهای متابولیسم از محل ذخیره آن ها یک حالت هیپرمتابولیک و کاتابولیت حاصل می شود. فاکتورهای زیادی شدت و وسعت این پاسخ استرسی را تعیین می کنند که از آن جمله می توان به روش

بیهوشی و شدت آسیب جراحی اشاره کرد. بالانس منفی نیتروژن و کاتابولیسم پروتئین ها مانع بهبود بیمار می شود. تعدیل پاسخ استرسی و درد حاد بعد از عمل، ریکاوری بعد از عمل را تسهیل و تسریع می کند.

پاسخ استرسی نرواندوکرین می تواند تاثیرات فیزیولوژیک زیان آور در سایر جاهای بدن را تشدید کند مثلاً می تواند فاکتور مهمی در ایجاد افزایش انعقادپذیری بعد از عمل باشد. تشدید انعقاد پذیری (یعنی کاهش سطح فاکتورهای طبیعی ضد انعقاد و افزایش میزان پیش سازهای انعقادی)، مهار فیبرینولیز، افزایش واکنشی پلاکت ها و ویسکوزیتی پلاسما، می تواند در بالا بودن میزان بروز وقایع مربوط به افزایش انعقادپذیری بعد از عمل مانند DVT، موفق نبودن پیوند عروقی، و ایسکمی میوکارد نقش داشته باشد. پاسخ استرسی همچنین ممکن است سرکوب ایمنی بعد از عمل را تشدید کند چرا که میزان آن با شدت آسیب جراحی مرتبط است. هیپرگلیسمی ناشی از این پاسخ استرسی می تواند در ضعیف بودن ترمیم زخم و در سرکوب عملکرد سیستم ایمنی نقش داشته باشد. درد حاد بعد از عمل کنترل نشده سیستم سمپاتیک را فعال می کند که موربیدیتی و مورتالیتی را افزایش می دهد، چرا که مصرف 02 میوکارد را افزایش می دهد که در ایجاد ایسکمی میوکارد نقش دارد و نیز از طریق انقباض عروق کرونر و تعدیل وازودیلاتاسیون، اکسیژن رسانی به میوکارد را نیز کاهش می دهد. افزایش فعالیت سمپاتیک بازگشت حرکات دستگاه گوارش بعد از جراحی را به تاخیر می اندازد و می تواند در ایجاد ایلتوس پارالیتیک نقش داشته باشد.

عملکرد تنفسی بعد از عمل به میزان قابل توجهی کم می شود (به خصوص بعد از جراحی قفسه سینه یا بالای شکم). مهار رفلکسی نخاعی فعالیت عصب فرینیک یک جزء مهم از این کاهش عملکرد ریه بعد از جراحی است. البته کنترل درد حاد بعد از عمل هم مهم است، چرا که اگر درد بیمار خوب کنترل نشود، بیمار نفس های عمیق نداشته و سرفه های وی نیز کافی نخواهد بود و لذا احتمال عوارض ریوی بعد از عمل بیشتر می شود. فعال شدن گیرنده های درد همچنین باعث مهار رفلکسی نخاع بر عملکرد دستگاه گوارش شده و حرکات دستگاه

گوارش دیرتر بر می گردد. کنترل پروسه های پاتوفیزیولوژیکی که مرتبط با درد حاد بعد از عمل هستند می تواند برون ده سمپاتیک و رفلکس های مهارى نخاعى را تعديل و لذا مورتالیتی و موربیدیتی را کم نموده و به رضایت بیمار و بهبود کیفیت زندگی بعدی وی نیز کمک نماید. (۲۱)

## درمان

با توجه با اثرات نامطلوب درد بر روی ارگان های مختلف بدن که قبلاً در مورد آن توضیح داده شد و از طرفی ایجاد آسایش و راحتی برای بیمار، اهمیت درمان درد بر کسی پوشیده نیست. بر حسب عواملی نظیر نوع درد، شدت آن و محل درد، روش های مختلف جهت کنترل درد به کار می رود. در درمان دردهای حاد، مخدرهای سیستمیک، ضد دردهای غیر مخدری (نظیر NSAIDs، کتامین و  $N_2O$ )، تکنیک های بی دردی رژیونال (اسپینال و اپیدورال) با استفاده از داروهای مختلف (نظیر مخدرها، کلونیدین و نئوستیگمین)، کرایوآنالژزی، TENS و متدهای سایکولوژیک به کار می رود.

در درمان دردهای مزمن نیز روش ها و داروهای متفاوت به کار می رود که هر کدام مزایا و معایب خود را دارند. داروهای ضد درد غیر مخدری، ضد دردهای مخدری، داروهای سداتیو و خواب آور، دواهای ضد تشنج، داروهای ضد افسردگی، بلوکهای عصبی و تجویز دارو در محور عصبی، همگی در درمان دردهای مزمن به کار می رود.

همانند بزرگسالان، در بچه ها هم درمان ناکافی در درصد قابل توجهی دیده می شود. علاوه بر تفاوت های آناتومیک، فیزیولوژیک، فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک بین بچه ها و بزرگسالان، موانع خاصی در کودکان برای کنترل درد حاد بعد از عمل وجود دارد. کنترل ناکافی درد باعث موربیدیتی یا مورتالیتی بیشتر می شود. یکی از مهمترین موانع این تفکر اشتباه است که بچه ها درد احساس نمی کنند، به یاد نمی آورند و یا اینکه

تجربه درد توسط آنها عواقبی ندارد که این تفکرات ممکن است بر اداره درد بعد از عمل در بچه ها تاثیرگذار باشد. (۱)

ارزیابی درد در بچه ها مشکل است، بچه ها نمی توانند به خوبی تجاربی مانند درد را از نظر کمیت مشخص نمایند. نداشتن ارزیابی خوب و مکرر می تواند مانع درمان موثر درد حاد شود. روش های ویژه ای برای کمک به بچه ها در گزارش نمودن دردشان وجود دارد ولی در بچه هایی که هنوز به زبان نیامده اند یا نمی توانند دردشان را گزارش نمایند برای تخمین شدت درد از معیارهای رفتاری و فیزیولوژیک استفاده می شود.

قبل از عمل باید در خصوص برنامه مان برای کنترل درد بعد از عمل با بچه و خانواده اش صحبت کنیم چون بچه ها ممکن است اضطراب شدید در خصوص درد بعد از عمل داشته باشند. برای دردهای ملایم تا متوسط بطور کلی راه خوراکی ترجیح دارد و برای دردهای متوسط تا شدید، راه وریدی یا رژیونال مناسب است. راه عضلانی اصلاً توصیه نمی شود چون درد تزریق و جذب متغیر دارد و چون بچه از سوزن می ترسد ترجیح می دهد درد را بی سرو صدا تحمل کند تا مجبور به تحمل یه تزریق دردناک نشود و در نتیجه درد خوب کنترل نخواهد شد. برای کاهش دیسترس بیمار و بهبود پذیرش رژیم بی دردی، باید عوارض مربوط به داروها را برای بیماران بیان نمائیم. (۱)

با توجه به اینکه در این مطالعه، از داروهای مورفین - لیدوکائین و کتامین - لیدوکائین استفاده شده است، لذا به توضیحاتی درباره آنها می پردازیم.

## مورفین:

مورفین به عنوان یک جزء فعال از اوپیوم در سال ۱۸۰۰ جدا شد. جزء مخدرهای طبیعی تقسیم بندی می شد و از گیاه POPPY با نام *Papaversomniferum* گرفته می شود. مولکول T شکل آن ساختمان ۵ حلقه ای

دارد و خاصیت حل شدن در چربی آن پایین است ( $pka=8$ ) بنابراین بعد از تزریق وریدی، درصد کمی از آن غیر یونیزه است (۲۰-۱۰٪). این خاصیت همراه با خاصیت کم حل شدن در چربی، توانایی آن را برا نفوذ به بافتها کم می کند.

حدود ۲۰-۴۰٪ مورفین به پروتئین های پلاسما متصل می شود (بخصوص آلبومین). متابولیسم آن عمدتاً به وسیله کنتروگاسیون در کبد می باشد و بنظر می رسد کلیه نقش اساسی در متابولیسم خارج کبدی مورفین دارد، بطوریکه مسئول ۴۰٪ کلیرانس آن است.

متابولیت عمده آن M3G می باشد که به گیرنده های مخدر متصل نمی شود و لذا نقش چندانی در ایجاد بی دردی ندارد. M6G که حدود ۱۰٪ متابولیسم مورفین را شامل می شود تمایل بیشتری برای اتصال به رستپور  $\mu$  نسبت به مورفین دارد. بنابراین در ایجاد خواص بی دردی مورفین دخالت دارد.

مورفین همانند دیگر مخدرها دارای اثرات جانبی می باشد که در صورت مصرف با دوزهای بالا، می تواند نامطلوب باشد.

جدی ترین عارضه مخدرها از جمله مورفین، دپرسیون تنفسی می باشد که با شیوع ۱-۰/۱٪ غلظت های بالایی از گیرنده های مخدر در مراکز تنفسی مغزی سوپرااسپاینال شامل هسته سولیتاریوس، هسته رتروآمبیوگوس و هسته آمبیگوس وجود دارد. مخدرها با پونتین و مراکز تنفسی مدولاری که ریتم تنفس را تنظیم می کنند تداخل می کنند. همه مخدرهای محرک گیرنده  $\mu$  از جمله مورفین، به طور وابسته به دوز سبب دپرسیون تنفسی می شوند که از طریق عمل مستقیم روی مراکز تنفسی در ساقه مغز می باشد. اثر مورفین روی الگوی تنفس، شامل کاهش تعداد تنفس (RR)، افزایش وقفه تنفسی، تاخیر در بازدم و تنفس نامنظم می باشد. پیک اثر دپرسیون تنفسی بعد از یک دوز ضد درد مورفین، ۱۵-۳۰ دقیقه می باشد. دپرسیون تنفسی در افراد مسن، افراد خیلی چاق، نوزادان و در همراهی با دیگر دپرسان های CNS تشدید می شود.



مورفین می تواند ایجاد هیپوتانسیون کند که بخصوص در افراد با کاهش حجم بیشتر دیده می شود. مورفین یک اثر مستقیم روی گره سینوسی دهلیزی و هدایت دهلیزی - بطنی دارد و بنابراین می تواند سبب برادیکاردی شود. وازودیلاتاسیون می تواند نتیجه اثر مستقیم مورفین روی عضله صاف عروق باشد.

مورفین سبب آزادی هیستامین می شود که می تواند با تاثیر بر عروق باعث وازودیلاتاسیون شود. مورفین سبب تعدیل پاسخ های هورمونال به ترومای جراحی می شود. مورفین می تواند سبب جلوگیری از ترشح ACTH شود و افزایش کورتیزول ناشی از جراحی را ساپرس کند.

مورفین به علت کاهش جریان خون کلیه و GFR، دارای خاصیت آنتی دیورز می باشد و از طریق شل شدن عضله صاف مثانه می تواند احتباس ادراری ایجاد کند.

مورفین سبب کاهش حرکات دستگاه گوارش می شود. همچنین باعث افزایش فشار مجرای صفراوی و اسفنکتر اودی می شود. شیوع تهوع و استفراغ با مصرف مورفین افزایش می یابد که از طریق تحریک کمورسپتورهای TZ (Transitional Zone) در منطقه مدولا و احتمالا از طریق گیرنده های  $\mu$  می باشد.

با تزریق مورفین واکنش های موضعی می تواند در اثر آزادی هیستامین یا به علت وجود ماده نگهدارنده ایجاد شود. در اثر تزریق داخل جلدی مورفین، کهیر می تواند ایجاد شود که به علت آزادی هیستامین و اثر مستقیم عروقی است. نالوکسان و آنتی هیستامین ها، به طور نسبی سبب کاهش این عارضه می شود. مصرف مورفین همچنین می تواند با خارش همراه باشد که بیشتر در اطراف بینی می باشد. (۱)

## کتامین

کتامین دارویی صنعتی از گروه فن سیکلیدین است که در سال ۱۹۶۲ تولید شده است.

کتامین به صورت وابسته به دوز باعث ایجاد بی‌دردی و بیهوشی می‌شود. نوع بیهوشی ایجاد شده را Dissociative Anesthesia می‌نامند، چون به نظر می‌رسد بیماری که فقط کتامین دریافت می‌کند وارد یک فاز کاتالپتیک می‌شود و این برخلاف سایر انواع بیهوشی است که بیشتر به یک خواب نرمال شبیه است. بیماران بی‌دردند ولی چشمها باز است و بسیاری از رفلکسها حفظ می‌شود. رفلکس های قرنیه، سرفه و بلع جزو رفلکس هایی هستند که حفظ می‌شوند ولی به نظر می‌رسد که پیشگیری کننده باشند. یادآوری بیهوشی و جراحی وجود ندارد ولی فراموشی ایجاد شده به اندازه بنزودیازپین ها نیست.

بعد از تجویز کتامین، مردمکها بطور متوسط دیلاته شده، نیستاکموس ظاهر می‌شود. ترشح اشک و بزاق و افزایش تون عضلات اسکلتی شایع می‌باشد.

به علت وزن مولکولی پایین، pKa نزدیک به PH فیزیولوژیک و حلالیت بالا در چربی، سریعاً از سد خونی مغزی عبور می‌کند و شروع اثر حدود ۳-۶- ثانیه دارد و حداکثر آن بعد از یک دقیقه ظاهر می‌شود.

در دوزهای کمتر از بیهوشی می‌تواند برای بی‌دردی استفاده شود. نشان داده شده که کتامین قادر به جلوگیری از افزایش حساسیت مرکزی ناشی از درد می‌باشد.

مثل باقی فن سیکلیدینها، حین بیداری از کتامین، واکنش های سایکولوژیک نامطلوبی ایجاد می‌شود که تحت عنوان Emergence Reactions معروف است. خواب های رنگی و واضح (Vivid dreaming)، تجربه خارج از بدن بودن (extracorporeal experiences) و توهم (illusion) جزو واکنش های شایعی هستند که باعث تحریک پذیری، گیجی (confusion) و سرخوشی (euphoria) می‌شوند.

این واکنش ها وابسته به سن، جنس، دوز مصرفی، وضعیت سایکولوژیک و داروهای مصرفی همزمان هستند. بروز واکنش های فوق در اطفال بسیار شایعتر از بالغین می باشد. بنزودیازپینها موثرترین دارو در کاهش بروز و شدت واکنش های بعد از کتامین هستند.

کتامین بر پاسخ دهی سیستم تنفسی به دی اکسید کربن تاثیری ندارند. به صورت گذرا باعث کاهش تهویه دقیقه ای می شوند. در دوزهای بزرگ به ندرت آپنه دیده می شود.

معمولاً گازهای خون شریانی دچار تغییر خاصی نمی شوند. استفاده همزمان با سایر داروهای بیهوشی و سداتیوها می تواند باعث دپرسیون شود.

باعث شل شدن عضله صاف برونشیا شده و در تجویز به بیماران با بیماری راه های هوایی تحریک پذیر و برونکواسپاسم، کمپلیانس ریه را افزایش می دهد. به علت پاسخ سمپاتومیمتیک به تزریق کتامین، اثر برونکودیلاتوری داشته و در درمان حمله مداوم آسم (Status Asthmaticus) که به درمان های معمول پاسخ نمی دهد کاربرد دارد.

کتامین دارای اثرات منحصر به فردی روی سیستم قلبی عروقی است و باعث تحریک این سیستم شده که نتیجه آن افزایش فشار خون، ضربان نبض و برون در قلبی بیمار است. این تغییرات همودینامیک وابسته به دوز نبوده و در تجویز دوز دوم بسیار ضعیف تر ایجاد شده یا اصلاً ظاهر نمی شوند. تحریک سیستم قلبی عروقی بیشتر توجیه مرکزی دارد تا محیطی (مثل مهار بارورفلکسها).

کتامین دارای یک خاصیت اینوتروپ منفی است که توسط تحریک سمپاتیک ایجاد شده ماسکه می شود و برابند ایندو به صورت تحریک سیستم قلبی عروقی ظاهر می شود.

تجویز کتامین در دوزهای کوچک باعث کاهش نیاز به مصرف مسکن بعد از جراحی می شود.

تأثیر کتامین بر تحمل و افزایش درد (Hyper Algesia) ناشی از مخدرها باعث استفاده گسترده آن در وضعیت با درد مزمن شده است. کتامین جهت درمان دردهای ناشی از کانسر، نوروپاتی محیطی یا مرکزی مزمن، درد ایسکمیک یا فانتوم اندام، فیبرومیالژی و میگرن بسیار موثر بوده است. (۵-۱)

## لیدوکائین

جزو بی حس کننده های موضعی نوع آمینوآمیدی است. به دلیل خاصیت هیدرو فوییک متوسط، نسبت به انواع دیگر بی حس کننده ها شروع اثر سریع تری داشته و طول اثر متوسط دارد.

مدت اثر بی حسی تحت تأثیر اثرات عروق محیطی بی حس کننده ها می باشد به طوری که بسیاری از بی حس کننده ها دارای اثرات دوفازی روی عضله صاف عروق بوده یعنی غلظت های پایین این عوامل باعث وازوکنوستریکشن و در دوزهای بالاتر سبب وازودیلاسیون می شوند. البته درجه این تغییرات درمورد بی حس کننده های مختلف متفاوت است و لیدوکائین نسبت به بقیه بی حس کننده های متوسط الاثر وازودیلاتور قوی تری می باشد.

گاهی برای کاهش جذب عروقی اپی نفرین (5 mg/ml یا 1:200000) به بی حس کننده ها اضافه می شود در نتیجه اجازه می دهد تا بی حس کننده بیشتری به غشای عصب رسیده باعث بهبود عمق و مدت بی حسی شود. اگرچه اضافه نمودن اپی نفرین می تواند باعث افزایش طول اثر بی حس کننده ها در این روش شود، بیشترین افزایش طول اثر با لیدوکائین دیده می شود. در نوزادان و کودکان بهتر است بی حس کننده ها را با حجم های بالاتر و با رقت کمتر استفاده کنیم.

اسپری های لیدوکائین و تتراکائین برای بی حسی اندوتراکتال قبل از انتوباسیون یا برای بی دردی مخاطی جهت برونکوسکوپیا ازوفاگوسکوپي استفاده می شوند.

مسمومیت سیستمیک با بی حس کننده های موضعی شامل درگیری CNS و عوارض قلبی عروقی می باشند. CNS در مقایسه با سیستم قلبی عروقی به اثرات سیستمیک بی حس کننده های موضعی حساس تر می باشد و عوارض CNS در دوز یا سطح خونی پایین تری نسبت به عوارض قلبی عروقی اتفاق می افتد.

علائم اولیه سمیت CNS ناشی از بی حس کننده های موضعی عبارتند از احساس سبکی سر و گیجی و پس از آن اختلالات دید و شنوایی، اشکال در فوکوس نمودن و وزوز گوش. سایر علائم شامل اختلال جهت یابی و احساس خواب آلودگی می باشند. نشانه های Objective بیشتر تحریکی بوده و شامل لرز، توئیچ عضلانی و ترمورهای صورت و قسمت های دیستال اندام ها می باشند. نهایتاً تشنج های جنرالیزه تونیک کلونیک ایجاد می شود. فعالیت تشنجی متوقف شده و دپرسیون تنفسی و نهایتاً ایست تنفسی اتفاق می افتد.

بی حس کننده های موضعی دارای اثرات مستقیم (روی قلب و عروق محیطی) و غیر مستقیم (روی گردش خون) می باشند. اثر الکتروفیزیولوژیک اولیه قلبی بی حس کننده ها موضعی عبارت است از کاهش میزان دیپلاریزاسیون در بافت های دارای هدایت سریع (فیبرهای پورکینژ و عضله بطنی). بعلاوه مدت پتانسیل عمل و دوره تحریک ناپذیری موثر نیز کاهش می یابد. سطح بالای خونی بی حس کننده های موضعی باعث طولانی شدن زمان هدایت قلب شده که در ECG به صورت فاصله PR طولانی و طولانی شدن مدت QRS دیده می شود. غلظت های خیلی بالای بی حس کننده های موضعی فعالیت پیمز میکر خودبخودی قلب را در گره SA ساپرس نموده باعث برادی کاردی سینوسی و ایست قلبی می شوند. بی حس کننده های موضعی دارای اثرات دو فازی روی عضله صاف عروق محیطی هستند و در غلظت های پایین باعث انقباض در این عضلات شده، در صورتیکه غلظت های بالا باعث اتساع عروق می شود.

تعداد خیلی کمی از واکنش های موضعی و سیستمیک ناشی از بی حس کننده های موضعی از نوع آلرژیک می باشند. بی حس کننده های موضعی نوع آمینوآستر باعث ایجاد واکنش های آلرژیک بیشتری نسبت به نوع آمینوآمیدی می شوند. (۱۲و۱)

## **تونسیلکتومی در اطفال و عوارض خاص:**

امروزه تونسیلکتومی یکی از شایع ترین اعمال جراحی بویژه در رده سنی اطفال می باشد. خونریزی حین عمل و درد بعد از عمل جزو عوارض شایع این نوع جراحی است. (۶) پیشرفت های زیادی در تکنیک های جراحی و بیهوشی بوجود آمده که نتیجه آنها طول عمل کوتاه تر و عوارض بعد از عمل کمتر می باشد. (۷) بیماران معمولاً در دوره بعد از عمل با مشکلاتی چون تهوع، استفراغ، ناراحتی شکم و یبوست مواجه می شوند. علل مشکلات گوارشی بعد از عمل معمولاً مولتی فاکتوریال بوده، می تواند بدلیل بلع خون، ریکاوری از بیهوشی عمومی و یا تجویز داروهای مسکن بعد از عمل باشد. (۸) درد علاوه بر آنکه واضحاً باعث ناراحتی بیمار می شود، می تواند با بلع تداخل کرده، ریسک عفونت ثانویه را افزایش دهد و یا باعث خونریزی یا دهیدراتاسیون شود. (۷) نتیجه نهایی طولانی شدن مدت بستری یا گاهاً بستری مجدد خواهد بود.

مطالعات اخیر نشان داده اند که به دنبال تونسیلکتومی اطفال درد شدیدی را تجربه می کنند که در صورت عدم کنترل به صورت بهینه، علاوه بر عوارض ذکر شده در مباحث قبلی می تواند باعث تأخیر در شروع رژیم خوراکی شده و سبب تأخیر در بازگشت به زندگی نرمال شود. (۹-۱۳) با وجود به کارگیری روش های متفاوت جراحی، مشکل کنترل درد بعد از تونسیلکتومی هنوز به صورت یک معمای حل نشده باقی است. (۱۴-۱۸)

از مخدرها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و استامینوفن استفاده شده که هر کدام محاسن و معایب خود را به دنبال داشته اند. مخدرها می توانند باعث سداسیون، تهوع و تضعیف تنفس شوند. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی انتخاب خوبی هستند و حتی می توان بصورت پروفیلاکتیک نیز از آنها استفاده کرد ولی می توانند

باعث افزایش تهوع و خونریزی شوند. (۲۱-۱۹) طبق مطالعه ای که اخیراً انجام شده، بی دردی ایجاد شده توسط استامینوفن (با دوز معمول) جهت کنترل درد حاد بعد از تونسیلکتومی کافی نبوده است. (۲۲)

استفاده از تکنیک موضعی جهت کنترل درد دهان و حلق می تواند محاسنی چون کنترل درد با کمترین عوارض سیستمیک و پذیرش خوب از طرف بیمار را به دنبال داشته باشد. تعدادی از داروها مثل بی حس کننده های موضعی، آنتی هیستامین ها، داروهای ضد التهاب، مخدرها و اخیراً کتامین به صورت محلول های موضعی در کنترل درد دهان و حلق در افراد مبتلا به کانسر سر و گردن مورد استفاده قرار گرفته است. (۲۳)

## مروری بر مقالات

در مورد کنترل درد بعد از عمل مطالعات متعددی انجام شده که نتایج گوناگونی نیز دربر داشته است. به منظور انجام یک مطالعه دقیق و مقایسه نتایج تحقیق با سایر مطالعات، بررسی تحقیقات انجام شده در این رابطه ضروری به نظر می رسد. بنابراین، به طور خلاصه و گذرا اشاره ای به تحقیقات مرتبط می نمایم .

در مطالعه ای که توسط Canbay و همکاران در سال ۲۰۰۸ انجام شده نقش کتامین و مورفین موضعی بر درد بعد از عمل تونسیلکتومی بررسی شده است. در این تحقیق ۶۰ کودک ۱۲-۳ ساله را به چهار گروه ۱۵ نفره تقسیم کرده اند. در هر گروه به مدت ۵ دقیقه داروهای مورد مطالعه را به صورت موضعی و روی هر دو لوزه استفاده کرده اند.

گروه , 0.4 ml K(20mg) کتامین را در 10ml بزاق مصنوعی دریافت کرده بود.

در گروه KM، از 0.4 ml (20mg) کتامین + 5ml (20mg) محلول 4% مورفین در 5ml بزاق مصنوعی استفاده شده بود. گروه M ، 5ml (20mg) محلول 4% مورفین در 5ml بزاق مصنوعی گرفته بود و در

نهایت گروه C، فقط 10ml بزاق مصنوعی دریافت کرده بود. در این تحقیق درد، تهوع و استفراغ، میزان سداسیون و خونریزی بعد

از عمل مورد سنجش قرار گرفته بود. نمره درد در گروه کنترل حین ورود به ریکاوری بالاتر از بقیه بود ( $P < 0.05$ )

و نیاز به مسکن در گروه کنترل طی ۲۴ ساعت اول بعد از عمل واضحاً بالاتر از سه گروه دیگر بود. گروه M و K زمان بی دردی طولانی تری نسبت به گروه KM و گروه کنترل داشته اند. (۲۴)

در مطالعه دیگری در سال 2007 Erhan و همکاران، 60 کودک بین سنین 3-7 سال که در گروه ASA II، اقرار داشتند و جهت تونسیلکتومی سرپایی مراجعه کرده بودند را مورد بررسی قرار داده اند. افراد مورد مطالعه را به دو گروه مساوی K و S تقسیم کرده اند. در گروه S، 2ml سالین 0.9% و در گروه K، 0.5mg/kg، 2ml سالین 0.9% به ناحیه لوزه ها تجویز شد. مقدار CHEOPS، اولین نیاز به مسکن و نیاز کلی به مسکن در گروه کتامین کمتر بوده ( $P < 0.05$ ) (۲۵)

در مطالعه دیگری در سال 2004 60 کودک 5-12 ساله کاندید آدنوتونسیلکتومی را به چهار گروه تقسیم کردند. حین اینداکشن به گروه K کتامین 0.5 mg/kg/IV، به گروه M، مورفین 0.1mg/kg/IV، به گروه T، ترامادول 1.5mg/kg/IV و به گروه S سالین 4 ml/IV تزریق شد. بعد از انتوباسیون انفوزیون کتامین 10µg/mg/min فقط برای گروه K و انفوزیون سالین 0.6 ml/kg/h برای گروه های S، T، M شروع شد. درد بعد از عمل با استفاده از CHEOPS و NRS امتیاز دهی شد. زمان لازم برای نیاز به استفاده از بی دردی در گروه M واضحاً از گروه S و K طولانی تر بوده. (۲۶)

در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۳ اثر دگزامتازون، بویوکائین و اسپری موضعی لیدوکائین روی درد بعد از عمل تونسیلکتومی در ۸۰ کودک ۶-۱۴ ساله مورد بررسی قرار گرفته، گروه اول بویوکائین دریافت کردند، در



گروه دوم از انفیلتراسیون دگزامتازون روی هر لوزه استفاده شده. گروه سوم روزی چهار بار اسپری لیدوکائین ۱۰٪ روی محل تونسلیکتومی دریافت کردند. در گروه کنترل نیز از سالین ۰.۹٪ چهار بار در روز روی محل تونسلیکتومی استفاده شده. تفاوت درد در روز اول بعد از جراحی در مقایسه بین بوپیواکائین - پلاسبو، دگزامتازون - پلاسبو و لیدوکائین - پلاسبو معنی دار بوده ( $p < 0.05$ ) و در روز سوم بعد از جراحی تفاوت گروه بوپیواکائین و لیدوکائین معنی دار بوده ( $p < 0.05$ ) (۲۷)

در مطالعه ی دیگری تأثیر کتامین و مورفین عضلانی را جهت تسکین درد بعد از تونسلیکتومی اطفال مقایسه شده است. ۸۰ کودک ۶-۱۵ ساله انتخاب شده. بعد از اینداکشن به گروه اول ۰.۱- ۰.۱۵ mg/kg مورفین و در گروه دوم ۰.۵-۰.۶ mg/kg کتامین عضلانی تزریق شده است. امتیاز درد ۳۰ دقیقه بعد از اکستیوب کردن بیمار در گروه کتامین بیشتر بوده ( $p < 0.05$ ) ولی بعد از آن در دو گروه برابر بوده و تفاوتی از نظر نیاز به مسکن اضافی در دو گروه وجود نداشته است. در نهایت نتیجه گیری شده که کتامین عضلانی یک روش بی دردی آلترناتیو برای اطفال بعد از تونسلیکتومی می باشد. (۲۸)

## فصل سوم

### مواد و روش ها

## اهداف

### هدف اصلی طرح:

مقایسه تاثیر اسپری موضعی کتامین-لیدوکائین، مورفین-لیدوکائین و سرم نرمال سالین بر کنترل درد بعد از عمل تونسیلکتومی.

### اهداف فرعی:

- ۱- تعیین میزان تاثیر اسپری کتامین-لیدوکائین در کنترل درد بعد از عمل تونسیلکتومی در اطفال
- ۲- تعیین میزان تاثیر اسپری مورفین-لیدوکائین در کنترل درد بعد از عمل تونسیلکتومی در اطفال
- ۳- تعیین میزان تاثیر اسپری پلاسبو(نرمال سالین) در کنترل درد بعد از عمل تونسیلکتومی در اطفال
- ۴- مقایسه تاثیر اسپری کتامین-لیدوکائین با مورفین-لیدوکائین با پلاسبو بر کنترل درد بعد از عمل تونسیلکتومی در اطفال
- ۵- تعیین میزان مصرف پتدین در بیمارانی که اسپری کتامین-لیدوکائین دریافت نموده اند.
- ۶- تعیین میزان مصرف پتدین در بیمارانی که اسپری مورفین-لیدوکائین دریافت نموده اند.
- ۷- تعیین میزان مصرف پتدین در بیمارانی که اسپری پلاسبو (نرمال سالین) دریافت نموده اند.

### هدف کاربردی:

معرفی روش درمانی جدید با درجه تهاجم کمتر جهت کاهش درد بعد از عمل تونسیلکتومی در اطفال.

### فرضیات یا سوال های پژوهش:

- ۱- میزان تاثیر اسپری لیدوکائین-مورفین در کنترل درد بعد از عمل تونسیلکتومی اطفال چقدر است؟

- ۲- میزان تاثیراسپری لیدوکائین-کتامین در کنترل درد بعد از عمل تونسلیکتومی اطفال چقدر است؟
- ۳- آیا اسپری لیدوکائین-مورفین از لیدوکائین-کتامین در کنترل درد بعد از عمل تونسلیکتومی اطفال موثرتر است؟
- ۴- میزان تاثیراسپری لیدوکائین-مورفین با لیدوکائین-کتامین در کنترل درد بعد از عمل تونسلیکتومی اطفال متفاوت است.

**حجم نمونه:**

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{d^2}$$

$$n = \frac{2\sigma^2 (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{d^2}$$

$$Z_{.05}=2$$

$$Z_{.1} = 1.28$$

$$SD= 5.6$$

$$d= 4$$

با توجه با بررسی مطالعات انجام شده در این زمینه و با محاسبه تعداد نمونه، تعداد ۴۰ نفر در هر گروه وارد خواهند شد.

### **معیارهای ورود به مطالعه:**

۱- عمل جراحی تونسلیکتومی الکتیو

۲- سن ۷-۳ سال

۳- عدم مصرف داروهای ضد تشنج، ضد درد یا التهاب

۴- سابقه منفی از نظر حساسیت به مورفین و لیدوکائین و یا بیماری زمینه ای مثل آسم

۵- اخذ رضایت نامه کتبی از ولی بیمار

## مواد و روش کار

زمان اجرای این طرح، خرداد ماه تا مهر ماه سال ۱۳۹۲ بوده است. در این طرح اطفال ۷-۳ ساله مراجعه

کننده به بیمارستان قدس قزوین جهت انجام تونسیلکتومی الکتیو انتخاب شدند.

بیماران تحت درمان با داروهای ضد تشنج، ضد درد یا ضد التهاب، افراد دارای سابقه حساسیت به مورفین و

لیدوکائین و افراد دارای بیماری زمینه ای مثل آسم از مطالعه کنار گذاشته شدند.

جمعیت مورد مطالعه به صورت تصادفی به ۳ گروه L-K (کتامین / لیدوکائین) L-M (مورفین / لیدوکائین) و

C (گروه کنترل) تقسیم شد.

جهت همه بیماران راه وریدی با آنژیوکت شماره ۲۰ تعبیه شده، همه بیماران تحت پره مدیکاسیون با

میدازولام 0.02 mg/kg و آتروپین 0.02 mg/kg قرار گرفته و سپس اینداکشن بیهوشی با تیوپنتال

سدیم 5 mg/kg و آتراکوریوم 0.5 mg/kg انجام شده و بیماری تحت انتوباسیون تراشه با سایز مناسب

قرار گرفتند و جهت نگهداری بیهوشی از هالوتان  $1\% + 50\%O_2 + 50\%N_2O$  استفاده شد. در پایان

جراحی و پس از خونگیری کامل، در گروه L-K از اسپری کتامین / لیدوکائین، در گروه L-M از اسپری

مورفین و لیدوکائین، و در گروه C از اسپری نرمال سالین (۸پاف) بصورت موضعی روی محل عمل

استفاده شده. بعد از اکتوباسیون بیمار در وضعیت deep و انتقال به ریکاوری، از بدو ورود به ریکاوری

طی مدت یکساعت (با فواصل ۲۰ دقیقه ای) درد بیمار به وسیله FLACC Pain Scaling System

توسط افرادی که اطلاع از روش تحقیق نداشته اند مورد بررسی و ثبت قرار گرفت. طی بررسی بیماران در

مدت اقامت در ریکاوری، در صورت بروز درد با FLACC Scale بیشتر یا مساوی ۴، از پتدین وریدی 0/5mg/kg جهت تسکین درد استفاده شد.

### طرز تهیه داروهای استفاده شده

در گروه لیدوکائین از اسپری لیدوکائین ۱۰٪ استفاده شد. هر پاف از این اسپری معادل 0/1ml می باشد که حاوی 10 mg لیدوکائین است.

برای تهیه اسپری مورفین و کتامین از ویال خالی اسپری لیدوکائین ۱۰٪ استفاده شد.

برای تهیه اسپری کتامین، تحت شرایط استریل 150 mg کتامین توسط آب مقطر به حجم کلی 15 ml رسانده شد. در این صورت هر ml از این محلول حاوی 10mg کتامین بوده و با توجه به اینکه هر پاف از این اسپری معادل 0/1 ml می باشد پس هر پاف معادل 1 mg کتامین خواهد بود.

برای تهیه اسپری مورفین، تحت شرایط استریل 15mg مورفین توسط آب مقطر به حجم کلی 15 ml رسانده شد. در این صورت هر ml از این محلول حاوی 1 mg مورفین بوده و با توجه به اینکه هر پاف از این اسپری معادل 0/1 mg می باشد پس هر پاف معادل 0/1 mg مورفین خواهد بود.

در پایان روز، اسپری های تهیه شده کتامین و مورفین باقی مانده دور ریخته شده و روزانه اسپری جدید برای مصرف در همان روز ساخته شد.

### نوع مطالعه

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی (Clinical Trial) و بصورت تصادفی (Randomized) می باشد.

## روش نمونه گیری

برای تصادفی کردن مطالعه از ۳ کارت با رنگ های قرمز، آبی، سفید استفاده شد و از بیمار خواسته شد که یکی از کارت ها را انتخاب کند. بیماران بر اساس کارت انتخاب شده در گروه های K-L (کتامین / قرمز)، M-L (مورفین / آبی)، و C (کنترل/سفید) قرار گرفتند.

## جمع آوری داده ها

کلیه اطلاعاتی که از پرسشنامه استخراج می شود شامل موارد زیر است:

۱. تاریخ

۲. نام، نام خانوادگی، سن، جنس و وزن بیمار

۳. داروی انتخاب شده جهت بی دردی

۴. میزان درد بعد از عمل در بدو ورود، دقیقه ۲۰، ۴۰ و ۶۰ اقامت در ریکاوری بر اساس FLACC scale

۵. دفعات و میزان استفاده از پتدین

## روش تجزیه و تحلیل داده ها

پس از جمع آوری داده ها، یافته ها در قالب جداول آماری و شاخص های عددی ارائه می گردد. تجزیه و تحلیل داده ها از طریق آمار توصیفی و تحلیلی و آزمون های Scheffe، Dunnett<sub>3</sub>، Tukey انجام می شود. سطح معنی دار در این مطالعه 0/05 در نظر گرفته شد.

## فصل سوم

### نتایج و یافته ها



جدول شماره ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار سن بیماران در گروه های مطالعه

گروه	متغیر	میانگین	انحراف معیار	مینیمم	ماکزیمم	pvalue
لیدوکائین-کتامین	لیدوکائین-کتامین	۶.۰۱	۱.۰۱	۴	۷	۰.۴۷
	لیدوکائین-مورفین	۵.۶	۱.۱۲	۴	۷	
	شاهد	۶.۰۶	۲.۹	۴	۷	

در جدول شماره ۱ که به بررسی مقایسه میانگین وزن بیماران در سه گروه پرداخته است نشان داد که میانگین سن نمونه ها در سه گروه مشابه بوده و دارای اختلاف معنی داری با هم نبودند ( $p=0.47$ ).

جدول شماره ۲: مقایسه فراوانی بیماران بر اساس جنس در گروه های مطالعه

pvalue	زن		مرد		گروه متغیر
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۰.۶۲	45%	%۱۸	55%	۲۲	لیدوکائین-کتامین
	70%	%۲۸	30%	۱۲	لیدوکائین-مورفین
	65%	%۲۶	35%	۱۴	شاهد

جدول شماره ۲ به بررسی مقایسه فراوانی جنس نمونه ها در سه گروه پرداخته است و نشان می دهد که بین سه گروه از نظر جنسی تفاوت معنی داری مشاهده نشد (  $p=0.62$ ).

**جدول شماره ۳: مقایسه میانگین و انحراف معیار وزن بیماران در گروه های مطالعه**

گروه	متغیر	انحراف معیار	میانگین	مینیمم	ماکزیمم	pvalue
	لیدوکائین-کتامین	۲.۴	۱۷.۷	۱۴	۲۳	۰.۵۴
	لیدوکائین-مورفین	۳.۲	۱۶.۸	۱۱	۲۲	
	شاهد	۲.۴	۱۶.۳	۱۰	19	

جدول شماره به بررسی مقایسه میانگین وزن بیماران در سه گروه پرداخته است که نشان می دهد بین سه گروه از نظر میانگین وزن اختلاف معنی داری مشاهده نشد و میانگین ها در سه گروه با هم مشابه بود  
( $p=0.54$ ).

جدول شماره ۴ : مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین-کتامین و گروه شاهد در بدو ورود

متغیر	۰	۱	۲	pvalue
گروه				
لیدوکائین-کتامین	۱۸	۱۷	۵	۰.۳۵
شاهد	۱۶	۱۴	۱۰	

جدول بالا به بررسی مقایسه فراوانی میزان درد در نمونه ها در دو گروه کتامین و گروه شاهد را نشان می دهد همانطور که ملاحظه می گردد بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $p=0.35$ ).

جدول شماره ۵ : مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - کتامین و گروه شاهد در ۲۰ دقیقه بعد از عمل

متغیر	۰	۱	۲	۳	pvalue
گروه					
لیدوکائین - کتامین	۱۰	۱۰	۱۹	۱	۰.۰۰۶
شاهد	۲	۶	۲۴	۸	

جدول بالا نشان می دهد که بین دو گروه لیدوکائین - کتامین و شاهد از نظر فراوانی میزان درد در نمونه ها اختلاف معنی داری مشاهده گردید و فراوانی درد در گروه شاهد دارای میزان بالاتری می باشد. ( $p= 0.006$ )

جدول شماره ۶ : مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - کتامین و گروه شاهد در ۴۰ دقیقه بعد از عمل

متغیر	۰	۱	۲	۳	۴	pvalue
گروه						
لیدوکائین - کتامین	۱۷	۱۰	۱۱	۳	۰	۰.۰۰۱
شاهد	۲	۰	۱۸	۱۴	۶	

جدول شماره ۶ به بررسی مقایسه درد در دو گروه لیدوکائین - کتامین و شاهد پرداخته است و نشان داده شد که بین دو گروه از نظر فراوانی درد اختلاف معنی داری مشاهده گردید و فراوانی درد در گروه شاهد دارای میزان بالاتری می باشد (p= 0.001).

جدول شماره ۷: مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - کتامین و گروه شاهد در ۶۰ دقیقه بعد از عمل

متغیر	۰	۱	۲	۳	۴	۶	pvalue
لیدوکائین - کتامین	۲۰	۱۰	۸	۲	۰	۰	۰.۰۰۱
شاهد	۰	۰	۰	۲۸	۴	۸	

جدول بالا فراوانی درد در نمونه ها در ۶۰ دقیقه بعد از عمل را در دو گروه کتامین و شاهد نشان می دهد، فراوانی درد در گروه شاهد بیشتر از گروه لیدوکائین - کتامین بود و بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده گردید (p= 0.001).

جدول شماره ۸ : مقایسه فراوانی مصرف پتیدین در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - کتامین و گروه شاهد

متغیر گروه	عدم مصرف	مصرف	pvalue
لیدوکائین - کتامین	۴۰	۰	۰.۰۰۱
شاهد	۲۸	۱۲	

جدول بالا به بررسی مقایسه میزان مصرف پتیدین در دو گروه لیدوکائین - کتامین و شاهد پرداخته و نشان داد که بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود دارد بطوریکه هیچ کدام از نمونه ها در گروه لیدوکائین - کتامین پتیدین مصرف نکرده ولی این میزان در گروه شاهد ۱۲ نفر بود ( $p=0.001$ ).



جدول شماره ۹ : مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - مورفین و گروه شاهد در بدو ورود

متغیر	۰	۱	۲	pvalue
لیدوکائین - مورفین	۱۴	۲۲	۴	۰.۱۰۶
شاهد	۱۶	۱۴	۱۰	

جدول بالا نشان می دهد بین دو گروه دریافت کننده مورفین - لیدوکائین و گروه شاهد در رابطه با فراوانی درد در نمونه ها اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $p=0.106$ ).

جدول شماره ۱۰: مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - مورفین و گروه شاهد در ۲۰ دقیقه بعد از عمل

متغیر	۰	۱	۲	۳	pvalue
لیدوکائین - مورفین	۱۴	۱۴	۱۱	۱	۰.۰۰۱
شاهد	۲	۶	۲۴	۸	

جدول بالا در بررسی مقایسه فراوانی درد در نمونه های دو گروه لیدوکائین - مورفین و شاهد در ۲۰ دقیقه بعد از عمل نشان داد بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده شد بطوریکه تعداد بیشتری از نمونه های گروه شاهد دارای اظهار درد بودند ( $p= 0.001$ ).

جدول شماره ۱۲ : مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین- مورفین و گروه شاهد در ۴۰ دقیقه بعد از عمل

متغیر	۰	۱	۲	۳	۴	pvalue
لیدوکائین - مورفین	۲۱	۹	۱۰	۰	۰	۰.۰۰۱
شاهد	۲	۰	۱۸	۱۴	۶	

جدول شماره ۱۲ در بررسی مقایسه فراوانی درد در نمونه های دو گروه لیدوکائین- مورفین و شاهد در ۴۰ دقیقه بعد از عمل نشان داد بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده شد بطوریکه تعداد بیشتری از نمونه های گروه شاهد دارای اظهار درد بودند ( $p=0.001$ ).

جدول شماره ۱۳ : مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد  
در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین-مورفین و گروه شاهد  
در ۶۰ دقیقه بعد از عمل

متغیر	۰	۱	۲	۳	۴	۶	pvalue
لیدوکائین - مورفین	۱۶	۲۱	۱	۲	۰	۰	۰.۰۰۱
شاهد	۰	۰	۰	۲۸	۴	۸	

جدول بالا در بررسی مقایسه فراوانی درد در نمونه های دو گروه لیدوکائین-مورفین  
و شاهد در ۶۰ دقیقه بعد از عمل نشان داد بین دو گروه اختلاف معنی داری  
مشاهده شد بطوریکه تعداد بیشتری از نمونه های گروه شاهد دارای اظهار درد بودند  
( $p=0.001$ ).

جدول شماره ۱۴ : مقایسه فراوانی مصرف پتیدین در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - مورفین و گروه شاهد

متغیر گروه	عدم مصرف	مصرف	pvalue
لیدوکائین - مورفین	۴۰	۰	۰.۰۰۱
شاهد	۲۸	۱۲	

جدول بالا به بررسی مقایسه میزان مصرف پتیدین در دو گروه لیدوکائین - مورفین و شاهد پرداخته و نشان داد که بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود دارد بطوریکه هیچ کدام از نمونه ها در گروه لیدوکائین - مورفین پتیدین مصرف نکرده ولی این میزان در گروه شاهد ۱۲ نفر بود ( $p=0.001$ ).

جدول شماره ۱۵: مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد در  
 دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - کتامین و گروه  
 لیدوکائین - مورفین در بدو ورود بعد از عمل

متغیر	۰	۱	۲	pvalue
گروه				
لیدوکائین - کتامین	۱۸	۱۷	۵	۰.۵۳
لیدوکائین - مورفین	۱۴	۲۲	۴	

جدول بالا فراوانی درد در نمونه ها در بدو ورود بعد از عمل را در دو گروه  
 لیدوکائین - کتامین و لیدوکائین - مورفین نشان می دهد، همانطور که ملاحظه  
 می گردد بین دو گروه اختلاف معنی داری ملاحظه نگردید ( $p= 0.53$ ).

جدول شماره ۱۶: مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد در  
 دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - کتامین و گروه  
 لیدوکائین - مورفین در ۲۰ دقیقه بعد از عمل

متغیر	۰	۱	۲	۳	pvalue
گروه					
لیدوکائین - کتامین	۱۰	۱۰	۱۹	۱	۰.۳۲
لیدوکائین - مورفین	۱۴	۱۴	۱۱	۱	

جدول شماره ۱۶ به بررسی مقایسه درد در دو گروه لیدوکائین - کتامین و  
 لیدوکائین-مورفین در ۲۰ دقیقه بعد از عمل پرداخته است و نشان داده شد که بین  
 دو گروه از نظر فراوانی درد اختلاف معنی داری مشاهده نگردید و دو گروه دارای  
 تغییرات مشابهی بودند ( $p= 0.32$ ).

جدول شماره ۱۷: مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد  
در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - کتامین و گروه  
لیدوکائین - مورفین در ۴۰ دقیقه بعد از عمل

متغیر	۰	۱	۲	۳	pvalue
لیدوکائین - کتامین	۱۷	۱۰	۱۱	۲	۰.۴۷
لیدوکائین - مورفین	۲۱	۹	۱۰	۰	

جدول شماره ۱۷ به بررسی مقایسه درد در دو گروه لیدوکائین - کتامین و  
لیدوکائین - مورفین در ۴۰ دقیقه بعد از عمل پرداخته است و نشان داده شد که بین  
دو گروه از نظر فراوانی درد اختلاف معنی داری مشاهده نگردید و دو گروه دارای  
تغییرات مشابهی بودند ( $p=0.47$ ).



جدول شماره ۱۸: مقایسه فراوانی نمونه ها بر اساس درد در  
 دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - کتامین و گروه  
 لیدوکائین - مورفین در ۶۰ دقیقه بعد از عمل

متغیر	۰	۱	۲	۳	pvalue
گروه					
لیدوکائین - کتامین	۲۰	۱۰	۸	۲	۰.۰۰۱
لیدوکائین - مورفین	۸	۲۹	۱	۲	

جدول شماره 18 به بررسی مقایسه درد در دو گروه لیدوکائین - کتامین و مورفین در 60 دقیقه بعد از عمل پرداخته است و نشان داده شد که بین دو گروه از نظر فراوانی درد اختلاف معنی داری مشاهده گردید بطوریکه فراوانی درد در نمونه های گروه مورفین دارای تعداد بیشتری بود که البته این نمونه ها دارای میزان درد ۱ بودند (p= 0.001)

**جدول شماره ۱۹: مقایسه فراوانی مصرف پتیدین در دو گروه دریافت کننده لیدوکائین - مورفین و گروه لیدوکائین - کتامین**

متغیر گروه	عدم مصرف	مصرف	pvalue
لیدوکائین - مورفین	۴۰	۰	-
لیدوکائین - کتامین	۴۰	۰	

جدول بالا به بررسی مقایسه میزان مصرف پتیدین در دو گروه مورفین و لیدوکائین - کتامین پرداخته و نشان داد که بین دو گروه اختلاف معنی داری از نظر مصرف مخدر وجود ندارد و هیچکدام از نمونه ها در دو گروه درخواست مصرف پتیدین نداشتند ( $p=1$ )

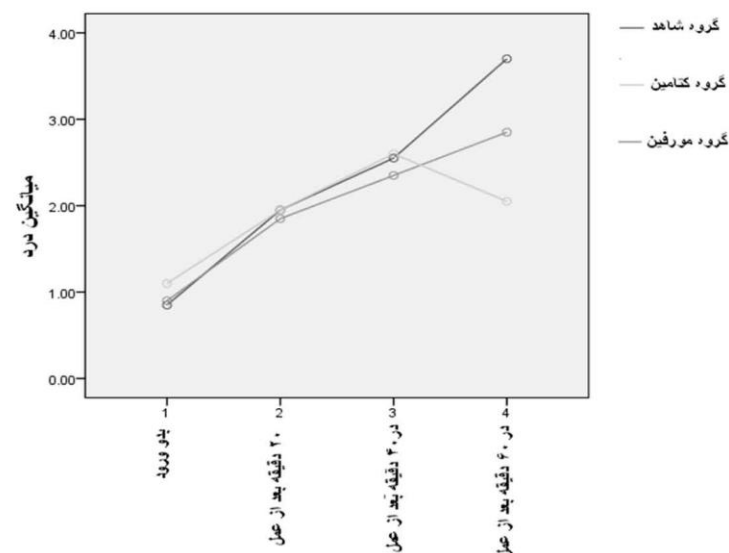
جدول شماره ۲۰: مقایسه میانگین و انحراف معیار میزان درد  
در سه گروه تحت مطالعه

متغیر گروه	میانگین	انحراف معیار	Pvalue
شاهد	3.7	1.2	0.001
لیدوکائین - مورفین	2.9	0.36	
لیدوکائین - کتامین	2	0.5	

همانطور که در این جدول مشاهده می گردد میانگین درد سه گروه بر اساس  
آزمون ANOVA، نشان داد که بین سه گروه اختلاف معنی داری مشاهده می  
گردد ( $p=0.001$ ).

نتایج این جدول بر اساس آزمون نشان می دهد که بین میانگین درد در دو گروه شاهد و گروه مورفین و شاهد با گروه لیدوکائین - کتامین اختلاف معنی داری وجود دارد ( $p=0.001$ ). همچنین بین دو گروه مورفین و لیدوکائین - کتامین نیز اختلاف معنی داری مشاهده شد بطوریکه میانگین درد در گروه لیدوکائین - کتامین به طور معنی داری کمتر از گروه مورفین بود ( $p=0.001$ ).

## نمودار شماره ۱: مقایسه میانگین درد در گروه‌های مطالعه در زمان‌های مشخص



همانطور که در نمودار بالا نشان داده شده است میانگین درد در سه گروه با استفاده از آزمون **Repeated Measures ANOVA** با هم مقایسه شدند، نتایج این آزمون نشان داد که هر سه گروه در زمان‌های بدو ورود، ۲۰ دقیقه و ۴۰ دقیقه بعد از عمل تا حدودی با هم مشابه بودند ولی در زمان ۶۰ دقیقه بعد از عمل میانگین درد در گروه شاهد بالاتر از دو گروه دیگر و در گروه لیدوکائین - کتامین کمتر از دو گروه دیگر بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین آن‌ها وجود داشت ( $p=0.0001$ ).

## **فصل پنجم**

### **بحث و نتیجه گیری**

مطالعات اخیر نشان داده اند که به دنبال تونسیلکتومی، اطفال درد شدیدی را تجربه می کنند که در صورت عدم کنترل به صورت بهینه، علاوه بر عوارض ذکر شده در مباحث قبلی میتواند باعث تأخیر در شروع رژیم خوراکی شده و سبب تأخیر در بازگشت به زندگی نرمال شود. با وجود به کارگیری روش های متفاوت جراحی، مشکل کنترل درد بعد از تونسیلکتومی هنوز به صورت یک معمای حل نشده باقی است.

در این مطالعه نشان داده شد که هردو ترکیب دارویی کتامین\_لیدوکائین و مورفین\_لیدوکائین در کنترل درد بعد از عمل مؤثر تر از پلاسبو هستند.

شروع اثر لیدوکائین بعنوان جز مشترک دو اسپری ترکیبی سریع و باعث کنترل درد دقایق اولیه بطور مشابه در دو گروه نسبت به گروه پلاسبو در ریکاوری گردید. در ادامه بررسی اسپری حاوی مورفین بر کنترل درد دقایق میانی تا ۴۰ دقیقه واسپری حاوی کتامین بر کنترل درد دقایق انتهایی مطالعه یعنی دقیقه ۶۰ موثرتر بود.

شروع اثر لیدوکائین سریع تر از کتامین و مورفین بود و در بدو ورود به ریکاوری و در ۲۰ دقیقه بستری در ریکاوری، بهترین داروی کنترل درد شناخته شد.

در ادامه و بعد از گذشت ۶۰ دقیقه، کتامین و مورفین از نظر ایجاد بی دردی برتری واضح بر لیدوکائین داشتند. بنابراین بر اساس این مطالعه میتوان چنین نتیجه گرفت که اثر ضد دردی لیدوکائین برای کنترل درد فاز اولیه در دقایق اول بعد از ورود به ریکاوری، اثر مورفین در کنترل درد بعد از عمل در دقایق میانی بعد از ورود به ریکاوری تا دقیقه ۴۰ و نهایتاً تاثیر کتامین غالباً در کنترل درد بعد از عمل در مراحل انتهایی مطالعه حدود ۶۰ دقیقه بعد از ورود به ریکاوری غالب و مشهود میباشد.

در مطالعه انجام شده توسط Canbay و همکاران درد در گروه کنترل حین ورود به ریکاوری بالاتر از بقیه بود و نیاز به مسکن در گروه کنترل طی ۲۴ ساعت اول بعد از عمل نیز واضحاً بالاتر بوده و افرادی که کتامین و

مورفین گرفته بودند زمان بی دردی طولانی تری نسبت به گروه کنترل داشته اند. یافته های این مطالعه نیز با موارد فوق تشابه دارند.(۲۴)

در مطالعه Erhan و همکاران نیاز به مسکن و نیاز کلی به مسکن در گروه کتامین کمتر بوده که مشابه با یافته های این مطالعه می باشد.(۲۵)

در مطالعه Marcus و همکاران که تأثیر کتامین و مورفین عضلانی را جهت تسکین درد بعد از تونسیلکتومی اطفال را مورد بررسی قرار داده اند، امتیاز درد در ۳۰ دقیقه بعد از اکستیوب کردن بیمار در گروه کتامین بیشتر بوده ( $p < 0.05$ ) ولی بعد از آن در دو گروه برابر بوده و تفاوتی از نظر نیاز به مسکن اضافی در دو گروه وجود نداشته است. در نهایت نتیجه گیری شده که کتامین عضلانی یک روش بی دردی آلترناتیو برای اطفال بعد از تونسیلکتومی می باشد. بر خلاف این مطالعه، در مطالعه ما خواص بی دردی کتامین زودتر از مورفین ظاهر شد هرچند که لیدوکائین بهترین نتایج را در ۴۰ دقیقه اول داشت. این تفاوت می تواند به علت تفاوت در نوع داروی مصرفی (عضلانی در مقایسه با اسپری موضعی) باشد.

نتیجه اینکه هیچکدام از ترکیبات اسپری دارویی تحت مطالعه توانایی کنترل درد بعد از عمل تونسیلکتومی را بطور کامل و پایدار در کلیه دقایق بعد از عمل ندارند و احتمالاً بهترین روش در کنترل کامل و موثر درد بعد از عمل استفاده از اسپری ترکیبی شامل هر ۳ داروست.



## پیشنهادهات

پیشنهاد می شود در مطالعه بعدی، بی دردی بعد از عمل ایجاد شده توسط این داروها برای مدت زمان طولانی

تری مورد بررسی قرار گیرد تا تفاوت بین این دو گروه در دراز مدت نیز نمایان شود.

همچنین در مطالعات بعدی، بی دردی ایجاد شده توسط ترکیب موضعی لیدوکائین با کتامین و مورفین نیز مورد

بررسی قرار گیرد.

## References

- 1) Miller`s Anesthesia 7<sup>th</sup> edition, R.D . Miller, Churchill levestone, 2010
- 2) **Hosseini-Jahromi SA, Hosseini-Valami SM, Hatamian S. Comparison between effect of lidocain, Morphin and ketamin Spray on post tonsillectomy pain in children Anesthesia Pain 2012;2(1) : 17-21 .DOI ;10.5812 apm.4092**
- 3) **Anesthesia and Co-existin disease, Robert K. Stoleting, Stephan F. Dierdorf, 2010**
- 4) Anesthesia and co-existin disease 5<sup>th</sup> edition, Roberto L. Hines, Kathrine E. Marshall, Churchill levinstone, 2008.
- 5) Visser E , Schug SA: The role of ketamine in pain management. Biomed Pharmacother 2006, 60: 341-348
- 6) Lavandhomme P, DeKock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patient undergoing major digestive surgery. Anesthesiology 2005, 103: 813-820.
- 7) Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K, et al: Low dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. Anesthesiology 2006, 105: 111-119.
- 8) L.M. Broadman, R.I. Patel, B.A. Fedman, et al., The effects of peritonsillar infiltration on the reduction of ivtraoperative blood loss and post tonsillestomy pain in children, Laryngoscope 1989, 99: 578-581.
- 9) S.R. robinson, G.L. Puride, reducing post-tonsillectomy pain with cryoanalgesia: a randomized controlled trial, Laryngoscope 2000, 110: 1128-1131.

- 10) M.S. Mior, E. Bair, P. Shinnick, et al., Acetaminophen versus acetaminophen with codeine after pediatric tonsillectomy, *Laryngoscope* 2000, 110:1824-1827.
- 11) Hamunen K, Kontinen V., Systemic review on analgesia given for pain following tonsillectomy in children. *Pain* 2005, 17:40-50.
- 12) Jebeles JA, Reilly JS, Guttierrez JB, Bredly EL Jr, Kissin I., tonsillectomy and adenoidectomy pain reduction by local bupivacaine infiltration in children. *Int J Pediatr Otorhino-laryngol* 1993; 25: 149-154.
- 13) Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, Lurth CD, Watcha MF., A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* 2001; 92:56-61.
- 14) Husaband AD, Davis A. Pain after tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 1996; 21: 99-101.
- 15) Giannoni C, White S, Enneking FK, Morey T. Ropivacaine with or without clonidine improves pediatric tonsillectomy pain. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:1262-1270.
- 16) Vasan NR, Stevenson S, Ward M., preincisional bupivacaine in posttonsillectomy pain relief: a randomized prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck surg* 2002; 128: 145-149.
- 17) Molliex S, Hoand P, Baylor D et al. Effect of pre-vs. postoperative tonsillar infiltration with local anesthetics on postoperative pain after tonsillectomy *Acta Anesthesiol Scand* 1996; 40: 1210-1215.
- 18) Naja MZ, El-Rajab M, siadani H, Kabalan W. modified infiltration technique in tonsillectomy: expanded case report of 25 children. *Int J pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69 :35-41

- 19) Hall Dj, Littlefield PD, Birkmire-peters DP, Hotel MR. Radiofrequency ablation versus electro cautery in tonsillectomy .Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 300-305
- 20) Kontakis SE. Effectiveness of perioperative bupivacaine infiltration in tonsillectomy patients. Am J Otolaryngol 2202; 23: 76-80.
- 21) Gunter JB, Varughese Am, Harrington JF et al. Recovery and complication after tonsillectomy in children: a comparison of ketorolac and morphine. AnesthAnalg 1995; 81: 1136-1141.
- 22) Marret E, Flault A, Samama Cm, Bonner F.Effects of postoperative NSAIDs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized controlled trial. Anesthesiology 2003; 98: 1497-1502.
- 23) Moiniche S., Romsing J, Dahi JB, Tramer MR. NSAIDs and the risk of bleeding after tonsillectomy: a quantitative systemic review. AnesthAnalg 2003; 96: 68-77.
- 24) Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine-sparing effect ot acetaminophen in pediatric day case surgery. Anesthesiology 1999;91:442-447.
- 25) Slatkin NE, Rhinder M. Topicalketamin in the treatment of Mucositis pain. Pain Med 2003; 4: 298-303.
- 26) O.Canby, N. C. elebi Topical ketamine and morphine for post-tonsillectomy pain European Journal of Anesthesiology 2008; vol 25: 287-292.
- 27) Omer LutfiErhan, HulyaGoksa Ketamine in post-tonsillectomy pain International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2007; vol 71: 735-739

- 28) TU" MAY UMURGO LU, SEYNEP ETI Analgesia for adenotonsillectomy in children: a comparison of morphin, ketamine and tramadol Pediatric Anesthesia 2004 14:568-573.
- 29) IrfanKaygusuz, NihatSusaman The effects of dexamethasone, bupivacaine and topical lidocaine spray on pain after tonsillectomy International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2003; vol 67:737-742.
- 30) R.J. Marcus, B.A. Victoria Comparison of letamin and morphine for analgesia after tonsillectomy in children Britich Journal of Anesthesia 2000; vol 84: 739-742

پیوست

## رضایت نامه

تمامی رضایت نامه ها باید دارای امضاء و اثر انگشت مشخص بیمار مورد مطالعه باشد (در صورتی که بیمار به سن قانونی نرسیده باشد و یا دچار اختلالات ذهنی باشد رضایت نامه باید توسط ولی یا سرپرست قانونی وی تکمیل گردد).

پاسخ سؤالات ذیل باید توسط بیمار تکمیل گردد	بلی	خیر
آیا برگه اطلاعاتی فرد مورد پژوهش را مطالعه و امضاء کرده اید؟	✓	
آیا فرصت پرسیدن سؤال راجع به این مطالعه و پژوهش یا بحث و تبادل نظر درباره آن را داشته اید؟	✓	
آیا برای تمامی سؤالات خود، جواب قانع کننده دریافت کرده اید؟	✓	
آیا درباره مطالعه اطلاعات کافی به شما ارائه شده است؟	✓	
مشارکت در این پژوهش کاملاً اختیاری است و هر زمان که بخواهید بدون ارائه دلیل می توانید کناره گیری نمایید. آیا از این موضوع اطلاع دارید؟	✓	
نام فردی که در این مورد با او صحبت کرده اید را بنویسید: کیهان پیران ویسه		

بدینوسیله اینجانب رضایت می دهم که فرزندم به عنوان یک فرد مورد مطالعه در پژوه

## "مقایسه تأثیر اسپری موضعی کتامین - لیدوکائین، مورفین - لیدوکائین بر کنترل درد بعد از

عمل تونسیلکتومی در اطفال" به سرپرستی دکتر اردلان صمدزادگان شرکت نماید.

ممکن است این تحقیق برای من فایده آنی نداشته باشد ولی احتمالاً برای سایر بیماران و رشد دانش پزشکی مؤثر خواهد بود.

کلیه اطلاعاتی که از من گرفته می شود نیز نام من و فرزندم محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی و در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر می گردد و نتیج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام

و مشخصات فردی عرضه خواهد شد. و همچنین براثت پزشک یا پزشکان این طرح را از کلیه اقدامات مذکور در برگه اطلاعاتی در صورت عدم تقصیر در ارائه اقدامات اعلام می دارم.

این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل دانشگاه، بیمارستان، پژوهشگر و کارمندان در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شود نخواهد بود.

نشانی و تلفنی که می توان با بیمار تماس گرفت: خ دانشگاه، کوچه استاندارد، پلاک ۱۲۵

امضاء و اثر انگشت ولی فرد مورد پژوهش: تاریخ: امضاء

پژوهشگر:

نسخه اول در محلی مطمئن بایگانی شود تا دستیابی به آن برای پایشگران یا کمیته اخلاق پزشکی آسان شود.

نسخه دوم آن در اختیار شرکت کننده قرار گیرد.

نسخه سوم به پرونده بالینی بیمار ضمیمه گردد.

۲- اثر انگشت سبابه راست و در صورت عدم امکان اخذ آن، زیر اثر انگشت توضیح داده شود.

۳- سن قانونی بالای ۱۸ سال است.

۴- عقب ماندگی ذهنی افرادی هستند که نیاز به قیم و سرپرست دارند.

۵- رضایت شفاهی کودک نیز اخذ گردد.



## برگه اطلاعات علمی پژوهش

<b>سرپرست پژوهش:</b> دکتر اردلان صمدزادگان	<b>موضوع پژوهش:</b> مقایسه اسپری موضعی
لیدوکائین، مورفین و کتامین در کنترل درد بعد از عمل تونسلیکتومی در اطفال	
<b>مدت پژوهش:</b> ۶ ماه	<b>هدف پژوهش:</b> معرفی روش درمانی جدید با درجه
تهاجم کمتر جهت کاهش درد بعد از عمل تونسلیکتومی	

(در صورتی که در هر مورد، رفرانس وجود دارد، آنرا ذکر نمایید.)

### \*اقداماتی که برای پژوهش بر روی فرد مورد مطالعه انجام می شود:

پس از پایان عمل تونسلیکتومی از اسپری موضعی کتامین یا مورفین یا لیدوکائین روی محل عمل استفاده می شود

### \*عوارض جانبی احتمالی: حساسیت به داروی استفاده شده:

### \*فواید احتمالی پژوهش: کاهش درد بعد از عمل

### \*فعالیت هایی که باید در طول پژوهش از آن اجتناب کرد:

در صورت بروز هرگونه مشکل یا عارضه احتمالی می توانید با مرکز مشخص دکتر اردلان صمدزادگان و شماره تلفن ۰۹۱۲۳۸۷۵۴۳۳ تماس بگیرید.

امضاء و اثر انگشت ولی بیمار: تاریخ:

## برگه اطلاع رسانی

عنوان پژوهش: مقایسه تأثیر اسپری موضعی کتامین-لیدوکائین، مورفین - لیدوکائین در کنترل درد بعد از عمل تونسیلکتومی در اطفال.

تونسیلکتومی (جراحی خارج کردن لوزه ها) یکی از شایع ترین جراحی های انجام شده در کودکان می باشد. از آنجا که همه اعمال جراحی با عوارض و عواقبی همراه هستند، بعد از انجام تونسیلکتومی نیز عوارضی ایجاد می شود که روش صحیح و مناسب برخورد با آنها یکی از مهم ترین و بزرگترین چالش ها برای گروه بیهوشی و جراحی است. درد حاد بعد از عمل (Acute Postoperative Pain) یکی از شایع ترین عوارض بعد از تونسیلکتومی است.

علاوه بر پاسخ های پاتوفیزیولوژیک متعدد، این درد باعث به تأخیر افتادن شروع رژیم خوراکی در این کودکان شده و باز مشکلی بر مشکلات گروه درمانگر می افزاید.

از داروها و روش های متنوعی در کنترل درد حاد بعد از عمل استفاده می شود که از آن جمله می توان به Opioids (مخدرها)، NSAIDs (داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی)، Patient Control (PCA) Analgesia) روش کنترل درد

توسط بیمار) و روش های بی حسی موضعی اشاره کرد.

نگرانی بالقوه در استفاده از مخدرها به صورت وریدی یا عضلانی، تضعیف تنفسی ایجاد شده توسط آنهاست که در کودکان پررنگ تر است. کتامین به صورت وریدی یا عضلانی می تواند اثر ضد درد داشته باشد و باعث کاهش مصرف مخدرها شود. NSAID ها مصرف مخدرها را کاهش می دهند ولی معمولاً به تنهایی قادر به کنترل درد حاد

پس از عمل نیستند و از طرفی عوارض گوارشی و اختلال انعقادی ناشی از آنها مصرفشان را محدود می کند.

از آنجا که تونسلیکتومی اکثراً در گروه سنی اطفال انجام می گیرد و کودکان هم از نظر درد ایجاد شده بعد از عمل و هم از نظر عوارض ناشی از روش های معمول استفاده شده برای کنترل این درد، حساس تر از بالغیت هستند، کنترل درد حاد بعد از تونسلیکتومی در اطفال نیازمند به کارگیری روش هایی با کمترین عوارض جانبی و بیشترین کارآیی می باشد. مصرف داروهای موضعی می تواند اثرات قابل مقایسه ای با مصرف سیستمیک همان داروها داشته باشد، علاوه بر اینکه عوارض و اثرات سیستمیک ناشی از آنها را به دنبال نخواهد داشت.

در این مطالعه قصد آن داریم تا تأثیر ۲ ترکیب دارویی کتامین\_لیدوکائین و مورفین\_لیدوکائین ( به صورت اسپری موضعی) در تسکین درد حاد بعد از تونسلیکتومی در گروه سنی اطفال را در ریکاوری مورد بررسی قرار دهیم. در این تحقیق یک گروه سوم (گروه کنترل) نیز وجود دارد که در این گروه از سرم نرمال سالین به عنوان دارو نما استفاده خواهد شد و ممکن است فرزند شما در این گروه قرار گیرد.

شرکت فعالانه شما در این تحقیق می تواند ما را در انجام آن یاری نماید و در صورت اثبات این فرضیه قدم بزرگی در جهت رفع این عارضه برداشته می شود. بدیهی است که شرکت شما در این طرح داوطلبانه بوده و هر زمان که بخواهید می توانید انصراف خود را اعلام نمایید.

برای اطلاع بیشتر می توانید با معجری طرح به نام دکتر اردلان صمدزادگان و به آدرس: بیمارستان شهید رجایی قزوین، اتاق عمل تماس حاصل فرمایید.

## بنام خدا

### پرسشنامه طرح تحقیقاتی

مشخصات بیمار

نام و نام خانوادگی بیمار: شماره پرونده: تاریخ:

نام پدر: سن: وزن: ASA: نوع جراحی:

عوامل مخدوش کننده

۱- سابقه آسم: مثبت منفی

۲- سابقه مصرف داروهای مخدر: مثبت منفی

۳- سابقه مصرف داروهای ضد درد: مثبت منفی

۴- سابقه مصرف داروهای کورتیکواستروئید: مثبت منفی

۵- سابقه مصرف داروهای آرامبخش: مثبت منفی

گروه مورد مطالعه L-K ☐ L-M ☐ C ☐

زمان	بدو ورود به ریکاوری	۲۰ دقیقه بعد	۴۰ دقیقه بعد	۶۰ دقیقه بعد
FLACC Scale				

توضیح: در صورتیکه FLACC Scale در هر مرحله بیشتر یا مساوی ۴ بود، پتیدین با دوز 0.5mg/kg به

صورت آهسته وریدی تزریق شود. (قبل از تزریق رقیق شود)

2	1	0	FLACC Scale
اخم دائم، سفت کردن یا لرز چانه	اخم گاه گاهی	بدون حالت خاص یا بدون لبخند	صورت
اگد زدن یا بالا نگه داشتن پا	تحت فشار، بیقرار یا Tense	وضعیت طبیعی یا Relax	پاها
طاق درست کردن، حرکت پرشی یا Rigid	پیچ و تاب خوردن، عقب و جلو رفتن، تحت فشار بودن	آرام دراز کشیده، وضعیت نرمال، حرکت نرم و راحت	فعالیت
گریه مداوم، جیغ زدن، هق هق کردن، شکایت مداوم	نال و زاری کردن، شکایت گاه گاهی	بدون گریه ( خواب یا بیدار)	گریه
به سختی آرام می گیرد	با نوازش کردن، در آغوش گرفتن یا صحبت کردن متناوب آرام می گیرد	راضی، خرسند Relax	قابلیت تسلی پذیری

## **Abstract**

Recent studies indicate that children experience significant pain following tonsillectomy and management of their pain is far from optimal both in hospital and at home. This condition may result in poor oral intake, leading to a delay in turn to normal activities.

Despite the use of different surgical techniques, the problem of effective posttonsillectomy pain relief remains a clinical dilemma.

Opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol are used for pain following adenotonsillectomy. Each treatment has its advantage. Opioids may cause sedation, nausea and respiratory depression. Non-opioid analgesics can be administered prophylactically, but they may increase the risk of nausea or bleeding and, according to a recent study, commonly used doses of paracetamol have been found to be inadequate for post-tonsillectomy pain.

Topical approaches for control of oropharyngeal pain have the potential advantage of local pain control with minimal systemic side-effects and good patients acceptability.

## **Purpose**

The purpose of this study is the effect of local ketamine's, Morphine's, and Lidocaine's spray for controlling tonsillectomy pain in children.

## **Methods**

In this clinical trial, 120 children with the age of 3-7 who selected for tonsillectomy were divided to group as so: ketamine-lidocaine group (L-K), Morphine-lidocaine group (L-M) and control group (C).

The premedication, induction and maintenance of anesthesia in all of patient were similar. At the end of surgery and after complete catching blood samples, 0.5 mg/kg ketamine's spray & 2 mg/kg lidocaine's spray in group (L-K), 0.05 mg/kg morphine's spray & 2 mg/kg lidocaine's spray in group

(L-M), and normal saline spray in group C were used on the surface of surgery zone.

After extubation and the entrance of patient to recovery room, pain scaling was assessed by personnel who were not aware of research methods. Pain control was scaled with FLACC pain scaling System. In this system if anyone of patient in recovery room complained for severe pain, score 4 and more, received pethidine 0.5 mg/kg for relieving.

## **Conclusions**

On the basis of this study, analgesic effect of lidocaine-Morphine started earlier than what Lidocaine-ketamine did. The lidocaine-Morphine had the best pain controlling for first 40 minutes in recovery room. But after 40 minutes, Lidocaine-ketamine was more effective than lidocaine-Morphine.

## **Results**

Every one of these drugs in this study can't produce any analgesia with rapid start and long effect. For producing rapid and long analgesic effect after surgery, we must use lidocaine, ketamine and Morphine together.